26 Septembre 2017

Dr L. Ouamrane ; Dr O. Ouanes
Service Hématologie
CHU Tizi-Ouzou

ANEMIES PAR CARENCE EN FACTEURS ANTIPERNICIEUX (FAP)

I- GENERALITES

A) Définition : La carence en facteurs antipernicieux (Vitamine B12 et Vitamine B9 ou acide folique), entraine une anémie macrocytaire arégénérative due à un trouble de la synthèse d'ADN, synthèse dans laquelle ces deux vitamines interviennent activement. Classiquement ces anémies s'accompagnent d'une mégaloblastose médullaire.

B) Epidémiologie :
Les carences en FAP sont une cause d'anémie beaucoup moins fréquente que la carence en fer. La prévalence de la carence en folates est de 2 à 3 % dans la population générale. Cependant elle est plus élevée (> 5%) dans certaines circonstances : malnutrition, malabsorption, alcoolisme. Une prévalence élevée a été noté aussi chez la multipare et associée dans ce cas à des malformations du tube neural (Spina bifida), d'où l'intérêt d'une supplémentation chez les femmes enceintes.
La carence en vit B12 représente environ 3% des causes d'anémie chez l'adulte.

C) Historique :
La première description de l'anémie de Biermer est due à Addison en 1885 qui notait chez ses patients, outre les signes d'anémie, le teint cireux et des œdèmes malléolaires, l'évolution était progressive et les malades grabataires présentaient des troubles neuropsychiques et mouraient ainsi d'anémie pernicieuse.

II-PHYSIOPATHOLOGIE :

A) Rappel physiologique :

1) Les Folates (Vit B9) : Les folates sont des dérivés de l'acide folique (AF), l'acide folique devient actif après réduction en dihydrofolate (DHF) et tetrahydrofolate (THF)
- **Besoins :** 200 à 300 µg/j et augmentent au cours de la grossesse et de l'adolescence.
- **Sources :** exclusivement apportés par l'alimentation (foie, légumes verts frais, fruits secs et frais et le jaune d'œuf), les formes thérapeutiques sont l'acide folique et l'acide folinique.
- **Apports :** une alimentation équilibrée couvre largement les besoins.
- **Absorption :** se fait au niveau du duodénum et du jéjunum proximal.
- **Réserves :** sont faibles 10 à 15 mg essentiellement hépatiques et sont suffisantes pour quelques semaines uniquement (au maximum 4 mois).
- **Excrétion :** fécale et urinaire, il existe un cycle entérohépatique important (les folates biliaires sont réabsorbés).

- **Fonctions :** Les folates interviennent directement dans la synthèse d'ADN via la synthèse du thymidylate (dTMP)

2) La vit B12 :

- **Besoins :** sont faibles 2 à 5 µg/j
- **Sources :** La vit B12 est exclusivement apporté par les protéines animales (foie, viande, poissons, produits laitiers).
- **Absorption :** Au niveau de l'estomac, les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques par l'action des secrétions gastriques (HCl et pepsine). Libérée, la vitamine B12 se lie à des protéines R salivaires (protéines cobalophiles). Dans le duodénum sous l'effet des protéases pancréatiques, la vit B12 se détache des protéines R ; Elle peut alors s'associer au facteur intrinsèque (FI), une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales de l'estomac. Cette étape est indispensable à son absorption ultérieure. La vitamine B12 liée au FI, ainsi protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'a l'iléon terminal. A ce niveau, le complexe FI-vit. B12 est reconnu par des récepteurs spécifiques. Seule la vitamine B12 traverse alors la muqueuse intestinale pour arriver dans la circulation portale.
- **Transport :** Dans le plasma, trois protéines qu'on appelle transcobalamines (TC) transportent la vit B12. Les TC I et III sont synthétisées par les granulocytes neutrophiles et véhiculent la vit B12 aux organes de réserves comme le foie. La TC II est synthétisée par les hépatocytes et transporte la vit B12 aux cellules utilisatrices (principalement la moelle osseuse). La vit B12 circulante : 200 à 500 µg/l.
- **Réserves :** sont élevés (2 à 5 mg) essentiellement au niveau du foie, couvrent les besoins pendant 3 à 5 ans.
- **Excrétion :** urinaire et biliaire dont une partie est réabsorbée.
- **Fonctions :** La vit B12 intervient indirectement dans la synthèse de l'ADN.

La methylcobalamine est le coenzyme permettant les deux réactions combinées suivantes :

- Conversion de l'Homocystéine en méthionine,
- Conversion du méthyltetrahydrofolate en tetrahydrofolate (THF) pourra être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (Figure).

Elle intervient aussi dans la synthèse des constituants des gaines de myéline.

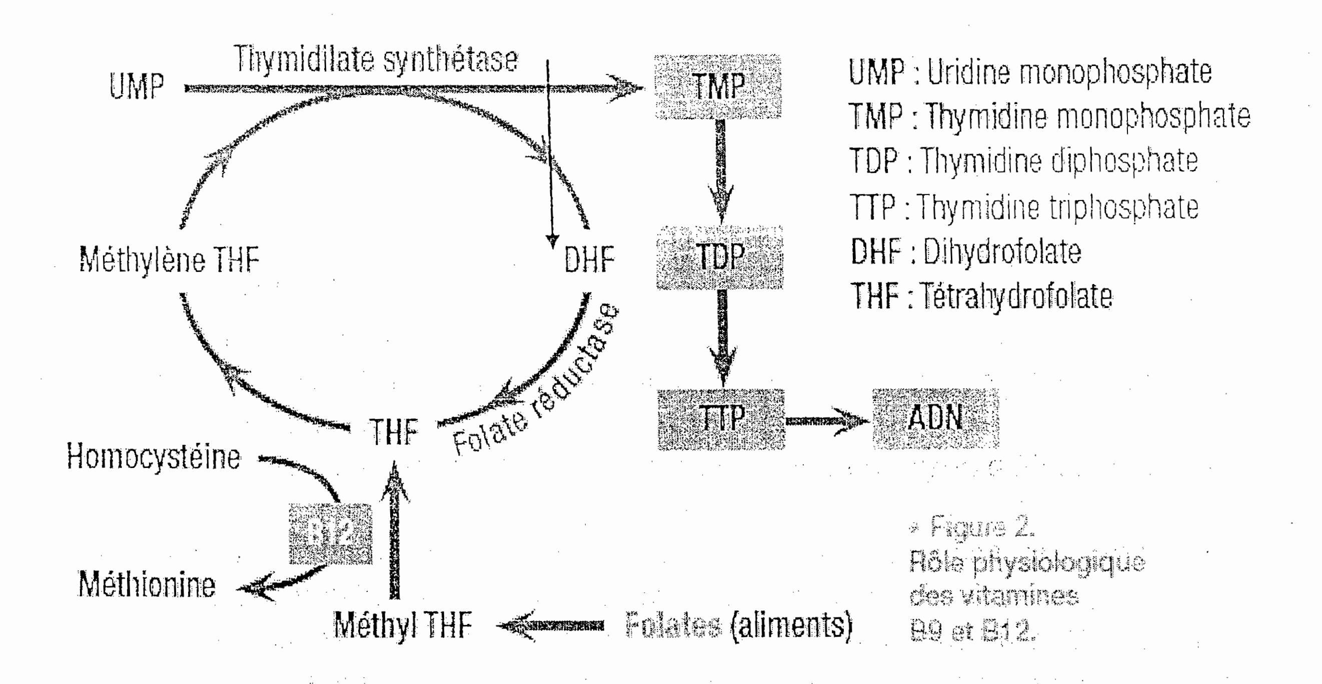


Figure 2.
Rôle physiologique des vitamines B9 et B12.

B) Physiopathologie :

1) Mécanisme de la carence :

En raison des besoins élevés et des réserves faibles, la carence en folates est surtout une carence d'apport et se voit surtout :

- Chez le nourrisson, l'adolescent et la femme enceinte : en raison de l'augmentation des besoins.
- En cas d'anémie hémolytique chronique : en raison d'une consommation excessive.

Les carences par malabsorption sont plus rares (atrophie duodénale ou jéjunale).

En raison des besoins faibles et des réserves élevées, la carence en vit B12 est surtout une carence par malabsorption, d'origine gastrique (gastrite atrophique) ou intestinale (anomalie iléale).

2) Conséquences de la carence :

Les folates et la vit B12 sont indispensables à la synthèse d'ADN, ce défaut entraine une diminution du nombre de mitoses. La mégaloblastose médullaire et la macrocytose sanguine en sont la conséquence directe car la taille des cellules diminue à chaque mitose, cette anomalie affecte aussi les autres lignées médullaires entrainant un gigantisme cellulaire.

Par ailleurs le trouble de synthèse d'ADN affecte aussi toutes les cellules à renouvellement rapide telles que les muqueuses digestives et génitales.

L'atteinte neurologique qui se voit uniquement en cas de carence en vit B12 est due l'anomalie de synthèse des constituants des gaines de myéline provoquée par cette carence.

III- DIAGNOSTIC POSITIF :

A) Clinique :
Le début est progressif par une asthénie, dyspnée d'effort, palpitations et parfois des troubles digestifs. A ce stade le diagnostic est suspecté parfois suite à la réalisation d'un hémogramme systématique.
A la phase d'état : on retrouve un syndrome anémique, un syndrome digestif. En cas de carence en vit B12 il peut s'y associer un syndrome neurologique.

1)Le syndrome anémique : **Domine le tableau.**
- Asthénie, dyspnée d'effort, palpitations, vertiges et bourdonnement d'oreilles.
- Pâleur cutanéomuqueuse avec parfois un teint cireux, et parfois un subictère conjonctival du à l'hémolyse intra médullaire (avortement) des érythroblastes.

2)Le syndrome digestif :
Sensation de brulures buccales aux mets chauds et épicés, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation, à l'examen : langue lisse dépapillée : c'est la glossite atrophique de Hunter.

3)Le syndrome neurologique : Réalise typiquement le tableau d'une sclérose combinée de la moelle et associe :
-Atteinte des fibres longues : se traduisant par des paresthésies et douleurs des membres, des troubles de la marche, une perte du sens des positions des orteils et un signe de Romberg.
-Un syndrome pyramidal : signe de Babinski et hyper réflectivité tendineuse.
Des manifestations psychiatriques peuvent se voir.

Une stérilité peut se voir chez la femme en activité génitale.

B) Biologie :

1) Hémogramme :
- Anémie d'importance variable : Hb : 3 à 10g/dl, macrocytaire : VGM > 100 fl. parfois > 120, normochrome : CCMH normale avec TCMH élevée, arégénérative : réticulocytes < 120.000.
- Parfois leucopénie modérée : GB 3000 à 4000 et thrombopénie modérée : plq 100 à 150.000. On peut donc observer une bicytopénie voire une pancytopénie.
- Le frottis sanguin confirme les données de l'hémogramme.
GR : macrocytose avec macroovalocytes en faveur de l'origine carencielle de l'anémie.
GB : PN de grande taille et hyper segmentés en faveur de l'origine carencielle de l'anémie.
Plq : + à +++
NB +++: En cas de carence en fer associée, le VGM sera normal et au frottis sanguin on observe une double population de GR (macrocytose et microcytose).

2) Médullogramme : La moelle est très riche en cellules, les érythroblastes sont nombreux : 30 à 50% (hyperplasie érythroblastique) et de grande taille (mégaloblastes).

Elle donne un aspect de moelle bleue. Les granuleux et les mégacaryocytes sont aussi de grande taille.

3) Dosages vitaminiques :

Carence en folates :

- Folates sériques : < 5 µg (5 à 15µg)
- Folates érythrocytaires : < 150 (normalement > 200 µg)
- Vit B12 : Normale

Carence en vit B12 :

- Folates sériques : normaux ou élevés
- Folates érythrocytaires : diminués
- Vit B12 : < 100 µg/l (200 à 500)

En pratique ces examens sont rarement disponibles, donc on fait un test thérapeutique.

4) Test thérapeutique :

Consiste à donner des doses physiologiques de vit B12 ou d'acide folique et surveiller la crise réticulocytaire qui surviendra entre le 4éme et le 10éme jour.

Il faut toujours commencer par le test à la vit B12 pour éviter le piège à folates. Si le test à la vit B12 est négatif, faire le test à l'acide folique 15 jours après le test à la vit B12.

- Vit B12 : 1 µg/j en IM pendant 3j
- Acide folique : 100 µg/j per os pendant 3j ou 50 µg d'acide folinique en IM.

5) Autres examens : on peut observer une hyper bilirubinémie libre.

IV) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

A) Anémies macrocytaires non mégaloblastiques :

1) Anémies macrocytaires régénératives :

- Anémie après hémorragie aigue
- Anémies hémolytiques : ici une carence en folates peut s'associer quand l'anémie est chronique et non supplémentée.

2) Anémies macrocytaires arégénératives : VGM souvent < 110fl

- Aplasie médullaire
- Hypothyroïdie, cirrhose hépatique
- Alcoolisme

B) Anémies mégaloblastiques :

- Syndromes myélodysplasique
- Erythroleucémie (LAM6)
- Déficit en vit B1

V- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

- La carence vitaminique relève des mécanismes suivants :
- Insuffisance d'apport

Augmentation des besoins non compensés

- Malabsorption

- Trouble de transport
- Trouble d'utilisation intracellulaire

A) Les carences en folates :

1) Carence d'apport : est la fréquente en raison des besoins élevés et des réserves faibles. Se voit :
- En cas de malnutrition : pauvreté, vieillard
- Alcoolisme
- Absence de légumes verts ou leur cuisson systématique.
- Nourrisson nourri exclusivement au lait et farineux.

2) Augmentation des besoins non couverts par les apports :
- Grossesse chez la multipare ou grossesse gémellaire
- Anémies hémolytiques chroniques
- Nourrisson et adolescent

3) **Malabsorption** : RARE
- Maladie cœliaque
- Résection du grêle proximal
- Lymphome du grêle
- Déficit congénital sélectif => malabsorption des folates.

4) **Trouble d'utilisation :** certains médicaments entravent le métabolisme des folates.
Bactrim, méthotrexate
Les anticonvulsivants : hydantoines, phénobarbital...
Salazopyrine

B) Les carences en vit B12 :

1) Malabsorption : cause la plus fréquente+++, soit d'origine gastrique (absence de FI) ou intestinale (iléale).

Le test de Schilling permet de confirmer la malabsorption et de la situer. Il consiste à donner par voie orale de la vit B12 marquée au cobalt 57, puis administrer 1h après 1000µg de vit B12 en IM qui va saturer les récepteurs. De ce fait la majeure partie de vit B12 marquée absorbée sera retrouvée dans les urines.
A l'état normal plus de 10% de la radioactivité sera retrouvée dans les urines de 24h, si elle est inférieure à 10% donc il y a malabsorption.

En cas de malabsorption, ce test doit être refait dans un deuxième temps en couplant la vit B12 marquée avec du FI. Si l'anomalie se corrige la malabsorption est d'origine gastrique ; si l'anomalie persiste la malabsorption est d'origine intestinale.

a) Causes gastriques :
Maladie de Biermer : c'est une maladie auto-immune qui se voit surtout chez la femme après 40 ans, elle s'associe souvent à d'autres affections auto-immunes (thyroïdite, vitiligo, diabète, myasthénie...). La FOGD met en évidence une atrophie gastrique au niveau du fundus. La biopsie gastrique révèle l'atrophie fundique avec disparition des cellules principales et infiltration lymphoplasmocytaire de la sous muqueuse. Le bilan

immunologique montre la présence d'auto-anticorps anti cellules pariétales et anti FI.

Gastrites atrophiques non Biermeriennes :

Gastrectomie : après gastrectomie totale ou subtotale, une anémie mégaloblastique va s'observer dans un délai de 3 à 5 ans

Anémie pernicieuse juvénile : identique à la maladie de Biermer, souvent associée à un déficit en IgA.

Déficit congénital en FI : transmise selon le mode autosomal récessif et se révèle avant 3ans.

b) Causes intestinales :

- Résections iléales
- Pullulations microbiennes
- Infections par le bothriocéphale
- Lymphomes du grêle, maladie de Crohn

c) Les autres causes de malabsorption:

- Insuffisance pancréatique
- Médicamenteuse : par inhibition de l'absorption (colchicine, metformine, néomycine)
- Maladie d'Immerslund : cause congénitale autosomale récessive, c'est un défaut de transfert iléal des cobalamines associé à une protéinurie.
- Le syndrome de maldigestion des cobalamines : par défaut de dissociation des cobalamines de protéines alimentaires.

2) Les autres causes de carence :

Carence d'apport : exceptionnelle se voit chez les végétaliens.

Troubles du transport de la vit B12 : très rare, par déficit congénital en TC II qui se traduit par une anémie néonatale avec troubles neurologiques et infections.

VI- TRAITEMENT :

A) Buts : corriger l'anémie, reconstituer les réserves et traitement étiologique quand c'est possible.

B) Moyens :

Acide folique (Foldine) : cp à 5mg

Acide folinique (Lederfoline) : amp inj à 5 et 50 mg en IM ou IV.

Vit B12 : hydroxy cobalamine et cyanocobalamine : amp inj à 100, 500, 1000 et 5000µg, l'hydroxycobalamine est plus active que la cyanocobalamine.

La transfusion : est inutile, n'est indiquée qu'en cas d'anémie mal tolérée, mettant en jeu le pronostic vital.

C) Indications :

1) Carence en folates :

Foldine en traitement curatif :

- Chez l'adulte : 20mg/j, soit 2 cp 2X/j pendant 2 mois
- Chez l'enfant 10mg/j, soit 1 cp 2 X/j
- Chez le NRS 05mg/j, soit 1 cp/j

La voie parentérale est indiquée en cas de malabsorption prouvée.
En cas de carence en fer associée : associer du fer et poursuivre le traitement martial 4 mois après arrêt de la Foldine.

Foldine en traitement préventif : 1cp/j chez la femme enceinte dès la conception jusqu'à la fin de l'allaitement, et en cas d'anémie hémolytique chronique.

2) Carence en vit B12 :
- Vit B12 : 1000µg en IM 1 jour sur deux jusqu'à correction de l'anémie, si cause incurable poursuivre vit B12 1000 µg 1 fois par mois à vie.
- En cas de troubles neurologiques : la Vit B12 sera prescrite à la dose de 1000µg/j jusqu'à disparition ou stabilisation des signes neurologiques.

Remarque +++ : en cas de gastrite chronique atrophique, surveillance tous les 1 à 2 ans par FOGD avec biopsies systématiques.

D) Traitement étiologique : doit être associé à chaque fois que c'est possible

VII- CONCLUSION :

Chez l'adulte la carence en folates et en vit B12 sont les causes les plus fréquentes d'anémie macrocytaires, elles doivent impérativement êtres diagnostiquées et traitées car elles peuvent êtres responsables de tableaux cliniques potentiellement sévères en cas de diagnostic tardif. Par ailleurs elles peuvent parfois êtres associées à des manifestations neuropsychiques irréversibles.

Réf :

- Cours résidanat hématologie Facteurs de l'érythropoïèse : Pr Ahmed-Nacer
- Anémies macrocytaires de l'adulte : E. Andrès, K. Serraj EMC hématologie
- Aide-mémoire d'hématologie : C. Sultan M. Gouault-Heilmann et M. Imbert 1991
- Décision en hématologie : P. Casassus et G. Le Roux 1990
- Abrégé d'hématologie : anémies carentielles R. Ahmed-Nacer 2003.
- Actualités pharmaceutiques hospitalières n° 26 Mai 2011 : La prise en charge des anémies par carence. Émilie Dubost, Antoine Dupuis